Safra Yolu İnfeksiyonlarının Etkenleri ve Antibiyotiğe Dirençli Bakteri İnfeksiyonları İçin Risk Faktörlerinin Analizi

Biliary Tract Infections: Causative Agents and Analysis of Risk Factors for Infections With Drug-Resistant Bacteria

Seniha Başaran, Halit Özsüt, Atahan Çağatay, Haluk Eraksoy
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Kolanjit/kolesistit hastalarında, antimikrobik tedavi seçiminin doğru bir şekilde yönlendirilebilmesi için olası etken patojenlerin ve bunların direnç özelliklerinin öngörülebilmesi çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı safra yolu infeksiyonlarında rol alan bakterileri, bu bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarını ve dirençli etkenlerle infekte olan hastalardaki risk faktörlerini saptayarak, ampirik tedavi yaklaşımları için veri sağlamaktır.
Yöntemler: Dokuz aylık bir süre boyunca, primer veya bir safra yolu girişimine bağlı olarak gelişen kolanjit/kolesistit nedeniyle yatırılan hastalardan kültür için safra örnekleri elde edilebilenler çalışmaya dahil edildi. Safra kültürleri aerop koşullarda inkübe edildi; antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemiyle yapıldı. İzole edilen suşlardan iki veya daha fazla antibiyotik grubuna dirençli olanlar, "antibiyotiğe dirençli" olarak kabul edildi. Antibiyotiğe dirençli bir patojenle infeksiyon gelişmesi açısından risk faktörleri, tek değişkenli analizlerle araştırıldı.
Bulgular: Elli sekiz hastadan elde edilen safra örneklerinde toplam 76 bakteri suşu izole edildi. Bakterilerin 30 (%39.5)'u antibiyotiğe dirençli grupta yer alırken bu etkenlerle infekte hastaların sayısı 26 (%44.8)'ydı. Dirençli grupta yer alan *Escherichia coli* suşlarının hepsi genişlemiş spektrumlu β-laktamaz oluştururken, karbapenem direnci sadece *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında görüldü. Hastanın tanı öncesindeki 3 ay içerisinde antibiyotik kullanılmış olması (p=0.01) ve o infeksiyon atağından önce hastanede yatış süresi (p=0.03), antibiyotiğe dirençli etkenle kolanjit gelişimi açısından risk faktörleri olarak tanımlandı.
Sonuçlar: Kolanjit/kolesistit hastalarının ampirik tedavilerini uygun şekilde yönlendirebilmek için bu infeksiyonlara neden olan etkenlerin antibiyotiklere duyarlılık özellikleri yakından

Abstract

Objective: In order to manage the antimicrobial treatment of patients with cholangitis/cholecystitis properly, it is very important to predict the potential causative pathogens and their antimicrobial resistance patterns. The aim of this study is to provide data for empirical treatment approaches by identifying the causative agents of biliary tract infections and their antimicrobial susceptibilities, and the risk factors in patients infected with drug-resistant microorganism.
Methods: Hospitalized patients with cholangitis/cholecystitis developed primarily or secondary to a biliary tract intervention, and whose bile samples for culture could be obtained, were included in the study during a 9-month period. Bile cultures were incubated in an aerobic environment, and antimicrobial susceptibilities were tested by disk diffusion method. Isolated strains that were resistant to at least two major antimicrobial groups were regarded as "drug-resistant". Risk factors for development of infection with a drug-resistant pathogen were evaluated by univariate analysis.
Results: A total of 76 bacteria were isolated from 58 bile samples obtained from patients with biliary tract infections. While 30 (39.5%) bacteria were in the drug-resistant group, patients infected with these agents were found to be 26 (44.8%). All drug-resistant strains of *Escherichia coli* were producing extended-spectrum β-lactamases, and carbapenem resistance was seen among *Pseudomonas aeruginosa* strains only. Antimicrobial usage during last 3 months before diagnosis (p=0.01) and duration of hospital stay before the infective episode (p=0.03) were found to be risk factors for cholangitis due to drug-resistant agents.
Conclusions: In order to guide the empirical treatment of patients with cholangitis/cholecystitis properly, antimicrobial susceptibility patterns of causative agents should be monitored

ORCID iDs of the authors: S.B. 0000-0002-3402-2510; H.Ö. 0000-0002-5222-9320; A.Ç. 0000-0002-3051-8199; H.E. 0000-0002-5790-0806

Cite this article as: Başaran S, Özsüt H, Çağatay A, Eraksoy H. [Biliary tract infections: Causative agents and analysis of risk factors for infections with drug-resistant bacteria]. *Klimik Derg*. 2019; 32(3): 329-34. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Seniha Başaran, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye
E-posta/E-mail: senihabasaran@yahoo.com

(Geliş / Received: 21 Ocak / January 2019; Kabul / Accepted: 20 Kasım / November 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.84

izlenmeli ve son 3 ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü olan veya infeksiyon atağı öncesinde hastanede yatış süresi uzun olan hastalarda antibiyotiğe dirençli patojenlerin etken olabileceği akılda tutulmalıdır. *Klimik Dergisi 2019; 32(3): 329-34.*

Anahtar Sözcükler: Kolanjit, kolesistit, safra kültürü.

closely and drug-resistant pathogens should be considered in patients with a history of antimicrobial usage during the last 3 months or who have been hospitalized for a long time before the infective episode. *Klimik Dergisi 2019; 32(3): 329-34.*

Key Words: Cholangitis, cholecystitis, bile culture.

Giriş

Kolanjit, 1877 yılında Charcot tarafından ateş, sarılık ve karın sağ üst kadran ağrısı triyadıyla tanımlanmış olup biliyer obstrüksiyon ve safrada bakteri bulunmasıyla nitelenir. Akut kolesistit ise safra kesesinin sistik kanal çıkışının genellikle taşla tıkanması sonucu oluşan infeksiyonudur (1). Biliyer obstrüksiyonun tanı ve tedavisinde sıklıkla endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK)/perkütan transhepatik biliyer drenaj gibi invazif girişimler kullanılmaktadır. Bu işlemlerin öncesi veya sonrasında sıklıkla hastane yatışının olması nedeniyle hastaların gastrointestinal florası daha dirençli bakterilerle kolonize olabilmekte ve girişimin kendisi bakterilerin safra yollarına geçişini kolaylaştırarak kolanjit ataklarına yol açabilmektedir (2-4). Ayrıca obstrüksiyonun kaldırılması için uygulanan biliyer stent ve safra yolları cerrahi girişimlerinden sonra da nozokomiyal kolanjit atakları gelişebilmektedir (5). Safra yolu infeksiyonlarından en sık sorumlu etkenler *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterococcus* spp. olarak bildirilmektedir (6,7). Bu nedenle kolanjit ataklarında ilk planda seçilecek antibiyotiklerin bu etkenleri kapsaması hedeflenir. Ancak enterik Gram-negatif çomakların son yıllarda ciddi şekilde artan antibiyotik direnci oranları, ampirik antibiyotik seçimini güçleştirmiştir (8-10). Safra yolu infeksiyonu olan hastalarda hızla bakteriyemi, sepsis ve septik şok tablosu gelişebilir. Oysaki uygun antibiyotik tedavisinin erken dönemde başlanabilmesi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyebilir.

Bu çalışmanın amacı, biliyer infeksiyonlarda rol alan bakterileri, bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını ve dirençli etkenlerle infekte olan hastalardaki risk faktörlerini saptayarak, ampirik tedavi yaklaşımları için veri sağlamaktır.

Yöntemler

Hastanemizin cerrahi servislerine kolanjit/kolesistit nedeniyle yatırılan veya yatışı sırasında kolanjit/kolesistit atağı gelişen ve safra örneği elde edilen hastalar değerlendirilmeye alındı. Kolanjit tanısında vücut sıcaklığı >38°C, lökosit sayısı >10 000/mm^3 ve sağ üst kadran ağrısı olması tanı ölçütü olarak kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, primer hastalığın tanısı, yattığı servis, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatıp yatmadığı, buradaki antibiyotik kullanımı, hastanede yatış süresi, safra örneğinin elde edilişi sırasında kullanılan tanısal girişim, daha önce geçirilen girişimin adı, tanı anında tedavi amaçla antibiyotik kullanımının varlığı, son 3 ayda herhangi bir nedenle kullanılan antibiyotikler, safra yollarında dren varlığı, komorbiditeler (diabetes mellitus, obezite, malignite, safra taşı, karaciğer yetmezliği, safra yolları obstrüksiyonu, immün yetmezlik, organ nakli, travma) ve albümin düzeyi kaydedildi.

Bu hastalardan elde edilen safra örnekleri %5 koyun kanlı agar ve MacConkey agarına ekilerek 24-48 saat süreyle 35°C'de inkübe edildi. Ekimden 48 saat sonra üreme saptanmaması halinde üreme olmadığı kabul edildi. Üreyen bakterilerin idantifikasyonları konvansiyonel yöntemlerle yapıldı (11). Elde edilen suşların anbiyotik duyarlılık testleri Mueller-Hinton agarında disk difüzyon yöntemiyle yapıldı (12). Örneklerin incelenmesinde anaerop bakteriyolojik çalışma yapılmadı.

Kolanjit/kolesistit atağı nedeniyle bir kez çalışmaya alınmış hastada, farklı bakteri veya farklı direnç kalıbı olan aynı tür bakterinin neden olduğu infeksiyon gelişmesi halinde hasta ikinci kez çalışmaya dahil edilmedi. Safra örneği elde edilemeyen veya elde edilen safra örneğinde üreme saptanmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Antibiyogram sonucunda β-laktam, aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotik gruplarından en az ikisine dirençli olan Gram-negatif bakteriler, ayrıca *Enterobacteriacae* ailesindeki *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'den genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (ESBL) oluşturanlar ve *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. ve *Citrobacter* spp.'den üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olanlar "dirençli" kategorisinde değerlendirildi. ESBL varlığı çift disk sinerji testiyle araştırıldı (13-16). Gram-pozitif bakterilerlerden metisiline dirençli stafilokoklar ve penisiline dirençli enterokoklar "dirençli" kategorisinde değerlendirildi.

Safra örneğinde iki veya daha fazla bakteri üremesi olan hastalar, etkenlerden daha dirençli olanın antibiyogramı göz önünde bulundurularak sınıflandırıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Dirençli bakterilerle infekte hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesinde kategorik değişkenler için χ^2 testi, süreli değişkenler için ise Student *t* testi veya Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, Version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programından yararlanıldı. *p* değerinin <0.05 olmasının, istatistiksel olarak anlamlı bir farkın varlığını gösterdiği kabul edildi.

Bulgular

Akut kolanjit/kolesistit nedeniyle Ağustos 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında yatırılan veya yatışı sırasında atak gelişen ve safra örneği elde edilen toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 32 (%55.2)'si erkek, 26 (%44.8)'sı kadındı. Yaş ortalaması 54±15.81 (20-88) olarak saptandı. 53 (%91.4)'ü akut kolanjit iken, 5 (%8.6)'i akut kolesistitti. Yirmi sekiz (%48.2) hastada kolanjiyokarsinom, pankreas kanseri veya diğer kanserlerin karaciğere metastazı sonucu; 21 (%36.2) hastada karaciğer ve safra yolu cerrahisi sonrası gelişen biliyer striktür nedeniyle, 2 (%3.5) hastada travma sonrası karaciğer yaralanması ve 2 (%3.5) hastada ERCP sonrası kolanjit atağı söz konusuydu.

Kolanjit/kolesistit atağı nedeniyle incelenen hastaların hastanede yatış süresi ortalama 14±15.81 (0-60) gündü. Safra örneği 23 (%39.7) hastada kolanjit nedeniyle PTK takılırken, 28 (%48.2) hastada ise var olan perkütan drenden ve 7 (%12.1) hastada kolesistektomi sırasında elde edildi. Hastaların 48

(%82.8)'inde daha öncesinde PTK, ERCP veya cerrahi girişim öyküsü bulunurken, sadece 9 (%17.2)'unda girişim yoktu. Hastaların 15 (%25.9)'inde son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Son 3 ay içinde 7 (%12.1) hastada ampisilin–sulbaktam, 4 (%6.9)'ünde siprofloksasin, 2 (%3.5)'sinde farklı zamanlarda ampisilin-sulbaktam ve siprofloksasin, 1 (%1.7)'inde sefuroksim aksetil kullanımı öyküsü bulunmaktaydı. Kolanjit atağı nedeniyle safra örneği elde edilene kadar 24 saati aşan antibiyotik tedavisi başlanan 15 (%25.9) hasta belirlendi. Bu hastaların dağılımı ampisilin-sulbaktam 11 (%19.0), seftriakson 1 (%1.7), piperasilin-tazobaktam + gentamisin / piperasilin-tazobaktam + amikasin 2 (%3.4), imipenem 1 (%1.7) şeklinde idi.

Elli sekiz hastadan elde edilen safra örneklerinde toplam 76 bakteri suşu izole edildi. Hastaların %29.3'ünde etkenler polimikrobiyaldi; bir hastanın safra örneğinde 3, 16 hastanın örneklerinde 2 ayrı bakteri türü üredi. Bakterilerin 30 (%39.5)'u dirençli grupta yer alırken bu etkenlerle infekte

Tablo 1. Safra Kültürlerinde Üreyen Bakteriler ve Bakterilerin Duyarlılıklarına Göre Dağılımı

Bakteri	Duyarlı Sayı	(%)	Dirençli Sayı	(%)
Pseudomonas aeruginosa (n=26)	13	(50.0)	13	(50.0)
Escherichia coli (n=21)	12	(57.1)	9	(42.9)
Enterobacter spp. (n=8)	2	(25.0)	6	(75.0)
Klebsiella pneumoniae (n=5)	5	(100)	-	
Klebsiella oxytoca (n=5)	5	(100)	-	
Enterococcus spp. (n=5)	4	(80.0)	1	(20.0)
Serratia marcescens (n=1)	-		1	(100)
Citrobacter freundii (n=1)	1	(100)	-	
Proteus vulgaris (n=1)	1	(100)	-	
Acinetobacter sp. (n=1)	1	(100)	-	
α-hemolitik streptokoklar (n=1)	1	(100)	-	
Non-hemolitik streptokoklar (n=1)	1	(100)	-	
Toplam (n=76)	46	(60.5)	30	(39.5)

hastaların oranı 26 (%44.8)'ydı. Kolesistitli olgulardan izole edilen etkenlerin tümü duyarlı gruptaydı. Safra kültürlerinde üreyen bakteriler ve bu bakterilerin duyarlılıklarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Gram-negatif çomaklar ampisilin-sulbaktam, seftriakson ve gentamisine en düşük, karbapenemlere en yüksek oranda duyarlılık göstermekteydi. Karbapenem direnci sadece *Pseudomonas aeruginosa*'da gözlenirken, bu suşlarda kinolonlara karşı direncin daha az olduğu görüldü. Ayrıca *Klebsiella* spp.'de karbapenem ve kinolon direnci saptanmadı. Dirençli grupta yer alan *E. coli* suşlarının hepsi aynı anda ESBL de oluşturmaktaydı. ESBL oluşturan bir *Klebsiella* sp. saptanmadı. Gram-negatif çomakların antibiyotiklere karşı gösterdikleri direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Dirençli etkenlerle infekte olma nedenlerine bakıldığında yaş (>55 yaş) (p=0.91) ve cinsiyet (p=0.85) bir risk risk faktörü olarak istatistiksel olarak anlam kazanmadı.

Hastaneye yatırılma nedenleri (tümör, striktür ve ERCP) (p=0.27) ve infeksiyon atağının öncesinde ERCP, PTK, kolesistektomi veya çok sayıda girişimin yapılmış olması dirençli bakterilerle safra yolu infeksiyonu için bir risk faktörü olarak saptanmadı (p=0.84).

Tanı öncesinde 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olan 15 hastanın 11 (%73.4)'inde, antibiyotik kullanım öyküsü olmayan 43 hastanın 15 (%34.9)'inde dirençli etken saptanmıştır (p=0.01). Ancak tanı anında 24 saatten uzun süreli antibiyotik kullanmış olmakla aynı ilişki saptanmadı (p=0.24).

Dirençli bakterilerle infekte hastalarda tanı öncesi ortalama yatış süresi 18.73±17.77 gün iken, duyarlı bakterilerle infekte hastalarda bu süre 10.28±11.70 gün olarak bulundu. Ortalama gün sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.03).

Tanı anında PTK dreni olan 28 hastanın 14 (%50)'ünde dirençli bakteri üremesi saptanırken, dreni olmayan 30 hastanın 12 (%40)'sinde dirençli etken üretildi. Bu iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0.44). Drenin takılı kalmış olduğu süreye bakıldığında ortalama 32.83±43.42 gün olarak saptandı. Dirençli bakteri grubundaki hastalarda bu süre ortalama 36.81±54.84 gün, duyarlı bakteri grubundaki hastalarda ise 28.29±26.2 gün olarak saptandı (p=0.60).

Tablo 2. Gram-Negatif Bakterilerin Antibiyotiklere Karşı Gösterdikleri Direnç Oranları

Bakteri	Ampisilin-Sulbaktam Sayı	(%)	Seftriakson Sayı	(%)	Sefoperazon-Sulbaktam Sayı	(%)	Piperasilin-Tazobaktam Sayı	(%)	Seftazidim Sayı	(%)	İmipenem Sayı	(%)	Gentamisin Sayı	(%)	Amikasin Sayı	(%)	Siprofloksasin Sayı	(%)
Pseudomonas aeruginosa (n=26)					14	(53.8)	14	(53.8)	14	(53.8)	12	(46.1)	18	(69.2)	13	(50.0)	11	(42.3)
Escherichia coli (n=21)	17	(80.9)	9	(42.9)	6	(28.5)	8	(38.0)	10	(47.6)	-		12	(57.1)	6	(28.5)	13	(61.9)
Enterobacter spp. (n=8)	8	(100)	6	(75)	6	(75)	6	(75)	-		-		1	(12.5)	-		1	(12.5)
Klebsiella spp. (n=10)	4	(40)	1	(10)	-		-		-		-		4	(40)	1	(10)	-	
Serratia marcescens (n=1)	1	(100)	1	(100)	1	(100)	1	(100)	-		-		-		-		-	
Citrobacter freundii (n=1)	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
Proteus vulgaris (n=1)	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
Acinetobacter sp. (n=1)	1	(100)			-		-		1	(100)	-		1	(100)	1	(100)	1	(100)

Tablo 3. Dirençli Bakterilerle İnfekte Olmayla Risk Faktörleri Arasındaki İstatistiksel Değerlendirme

Risk Faktörleri	Dirençli Bakteriler (n=26)	Duyarlı Bakteriler (n=32)	*p*
Son 3 ayda antibiyotik kullanılanlar (%)	11 (34.4)	4 (12.5)	0.01
Tanı anında ortalama yatış süresi ±SS (gün)	18.73±17.77	10.28±11.70	0.03

SS: standard sapma.

Malignitesi olan 25 hastanın 12 (%48.0)'sinde, malignitesi olmayan 33 hastanın 14 (%42.4)'ünde dirençli bakteri üremesi saptandı; iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0.67). Dirençli etkenlerle infekte olma açısından istatistiksel olarak anlamlı olan risk faktörleri Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışmada yer alan hastaların sadece dördünün YBÜ'de yatışı vardı ve bu hastalar YBÜ'de ortalama 2 gün kalmıştı. Çalışmada araştırılan risk faktörlerinden karaciğer yetmezliği, organ nakli, immün yetmezlik ve obezite ise hiçbir hastada saptanmadı.

İrdeleme

Safra yolu taşı ve maligniteleri, safra yollarında kısmi veya tam tıkanıklıklara yol açarak, steril olan safraya bakterilerin geçişini kolaylaştırır ve kolanjit/kolesistit gelişimine neden olurlar (6). Günümüzde tanı ve tedavi amacıyla hastalara uygulanan invazif girişimler de infeksiyon ve diğer birçok komplikasyonla sonuçlanabilmektedir. Ek olarak bu işlemler sırasında sıklıkla antibiyotik kullanılması ve girişim sırasında nozokomiyal bakterilerin inoküle edilmesi sonucu, daha dirençli bakterilerle oluşan safra yolu infeksiyonları görülmektedir (17,18).

Çalışmamızda kolanjit/kolesistit nedeniyle yatırılan veya yatışı sırasında atak geçiren hastalar değerlendirildi. Hastalardan en çok izole edilen ilk üç etken *P. aeruginosa* (%34.2), *E. coli* (%27.6) ve *Enterobacter* spp. (%10.5) idi. Kolanjit etkenlerini araştıran büyük olgu sayılı çalışmalarda en sık tanımlanan etkenler *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir (6,7). Ancak endoskopik biliyer stent yerleştirilmesinin ardından gelişen sepsislerde yapılmış bir çalışmada da en sık (%40) izole edilen bakterinin *P. aeruginosa* olduğu bildirilmiştir (5). Hem bizim çalışmamızda, hem de bu çalışmada olguların çoğuna kolanjit atağı öncesinde bir veya daha çok PTK, ERCP veya büyük cerrahi girişimin uygulanmış olması, en sık etkenin *P. aeruginosa* olmasının en önemli nedeni olarak düşünülmüştür. Bu veriler, kolanjit/kolesistit olan hastalarda, öncesinde belirtilen girişimler varsa, ampirik tedavide *P. aeruginosa*'nın dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda yer alan hastaların %44.8'i dirençli bir etkenle infekteydi. Direnç oranı en yüksek olan bakteriler *P. aeruginosa* (%50) ve *E. coli* (%42.8) idi. Hastaların %83'ünde öncesinde safra yollarına yönelik invazif bir girişim öyküsü bulunması nedeniyle kolanjit ataklarının çoğu nozokomiyaldi. Bu nedenle *E.coli* suşlarındaki ESBL oranının %42.8 olması şaşırtıcı olmayıp, aynı dönemde yapılan ve nozokomiyal safra yolu infeksiyonlarının ayrı olarak irdelendiği bir çalışmadaki *E. coli* suşlarının %52.1 olan ESBL oranıyla benzer bulundu (9). Çalışmamızda yer alan hastalarda ampirik tedavide piperasilin-tazobaktam veya sefoperazon-sulbaktam seçilmesi halinde, enterik çomaklarla gelişen infeksiyonların sırasıyla %50 ve %43.3'ünde, *P. aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonların ise her ikisi için de %53.8'inde yetersiz kalacağı görüldü. Ülkemizden yapılmış bir diğer çalışmada da, safradan izole edilen etkenlerde, türlerine göre ayırmaksızın araştırılan piperasilin-tazobaktam direnci %39 olarak bildirilmiştir (19). Güncel kılavuzlarda da, bu direnç sorunu nedeniyle, toplumdan edinilmiş ve herhangi bir girişim uygulanmamış hastalarda gelişen hafif-orta seyirli biliyer infeksiyonlar dışında ampirik tedavide ilk seçenek karbapenemlerdir (20). Son dönemde yapılan çalışmalarda karbapenemler safra yolu patojenlerine karşı hâlâ en etkili ajanlardır (10,21) ve çalışmamızın yapıldığı dönemde diğer ülkelerdekilere benzer şekilde enterik Gram-negatif çomaklarda karbapenem direnci saptanmamıştır (8). Ancak ne yazık ki son yıllarda ülkemizdeki nozokomiyal Gram-negatif enterik çomaklarda karbapenemlere direnç oranı *K. pneumoniae* için %40, *E. coli* için ise %6.4 olarak bildirilmektedir (22). Çalışmamızda da, en sık patojen olarak izole edilmiş *P. aeruginosa* suşlarında %46 oranında belirlenmiş karbapenem direnci, bu ajanların özellikle nozokomiyal biliyer sistem infeksiyonlarında ampirik tedavideki yeri konusunda ciddi soru işaretlerine neden olmaktadır. Yüksek direnç oranları nedeniyle var olan durumda, biliyer infeksiyonlarda uygun ampirik tedavi başlanabilmesi için, safra yolu infeksiyonlarındaki etken ve direnç profillerinin yakın izleminin yapılması, yerel ampirik tedavi seçim stratejilerinin belirlenmesi ve antimikrobik tedavinin hastada bulunan risk faktörlerine göre kişiselleştirilmesi her zamankinden daha önemli hale gelmiştir. Buna karşılık ülkemizden safra örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirmesini kapsayan çalışmaların çok az olduğu dikkati çekmektedir (19). Bu durum, bu konuda çalışma yapılmasının önemine işaret etmektedir.

Çalışmamızda, dirençli bakteri infeksiyonları için belirlenmiş risk faktörleri atak öncesi hastanede kalış süresinin uzun olması ve daha önce antimikrobik kullanılmış olmasıdır.

Hastanede yatış süresinin uzaması hastanın hastane florasıyla daha yoğun temasına, daha çok invazif girişime maruz kalmasına ve daha çok antibiyotik kullanılmasına neden olmaktadır (23). Yatış süresinin uzun olması, tüm bu risk faktörlerini beraberinde getirerek dirençli bakterilerle kolanjit geçirme riskini artırmaktadır. Safra yolu kaynaklı bakteriyemik hastalarda, dirençli etkenle infekte olma açısından risk faktörlerinin irdelendiği bir çalışmada da, duyarlı etkenlerle bakteriyemi gelişenlerde atak öncesi ortalama hastane yatışı 9.7 gün iken dirençli etkenlerle infekte olanlarda bu süre 12.7 gün olarak saptanmıştır (p<0.001) (24). Bizim çalışmamızda da hasta yatışının ortalama 10 günden 18 güne uzaması dirençli etkenlerle gelişen kolanjit için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (p=0.03).

Bakterilerde direnç gelişimini tetikleyen en önemli faktör, antibiyotiklerle daha önceden karşılaşmış olmalarıdır. Çalışmamızda da son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsüyle, hastanın dirençli bakterilerle infekte olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Antibiyotik kullanım öyküsü olan hastaların %73.4'ünde dirençli etkenle kolanjit atağı gelişirken, kullanmayan hastalarda bu oran %34.9'du (p=0.01). Kullanılan antibiyotiklerin dağılımına bakıldığında en sık ampisilin-sul-

baktam kombinasyonu ve siprofloksasin yer almaktaydı. Her iki antibiyotiğin kolon florası üyelerine karşı etkinliklerinin iyi olmasından dolayı intraabdominal infeksiyonlarda sık seçilmeleri, çalışmamızda da görüldüğü gibi, bu antibiyotiklere karşı direnç oranlarının yüksek olmasını açıklamaktadır. Bu sonuçlar, son üç ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda dirençli bakteri infeksiyonu açısından dikkatli olunması ve ampirik tedavide daha önce kullanılmış olan antimikrobik grubunun seçilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Namias ve arkadaşları (25)'nın çalışmasında hastalara operasyon öncesi ERCP yapılmış olmasının, baktobiliyi sekiz kat artırdığı, baktobili varlığının da postoperatif infeksiyon riskini beş kat artırdığı saptanmıştır. Bu verilerle uyumlu olacak şekilde, bizim çalışmamızda da kolanjit gelişen hastaların %82.8'inde, atak öncesi bu tür invazif girişim (ERCP, PTK, karın operasyonu) öyküsü vardı. Hasta grubumuzda bu tür girişimlerin, dirençli bakteri infeksiyonları için risk faktörü olarak tanımlanmamış olması, işlem sıklığının çok fazla olması nedeniyle istatistiksel analizin sağlıklı bir şekilde yapılamamasına bağlandı.

Safra yollarında stent varlığının, çoğul dirençli etkenlerin varlığı için bir risk faktörü olduğunu ve her bir girişiminin de etkenlerdeki duyarlığın azalmasıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte (4), çalışmamızda PTK dreni uygulanması, dirençli bakteri gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmadı (p=0.44). Bu durumun, çalışmamızda yer alan hastalarda PTK drenine uygun şekilde müdahale edilmiş olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Ancak kesin bir yargıya varmak için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, üçüncü basamak bir üniversite hastanesi olan hastanemize kolanjit/kolesistit tanısıyla yatırılan hastaların çoğunda, daha önce geçirilmiş cerrahi veya endoskopik girişimler nedeniyle, sıklıkla nozokomiyal kolanjitin söz konusu olmasıdır. Bu nedenle belirlenmiş direnç oranları toplum kökenli kolanjitleri yansıtmamaktadır.

Sonuç olarak, biliyer infeksiyonu olan hastalarda, etkenin dirençli bakteriler olması bakımından en önemli risk faktörleri, son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü bulunması ve atak öncesi hastanede yatış süresinin uzun olmasıdır. Kolanjit nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi başlanacak olan hastalarda, yatış süresinin değerlendirilmesi ve yakın dönemde antibiyotik kullanım öyküsünün olup olmadığının sorgulanması gerekmektedir. Bu hastalarda doğru antibiyotik seçimin yapılabilmesi için her ülke, hatta her hastanenin safra örneklerinde üreyen etkenlerin ve duyarlılıklarının sürveyansını yapması ve bu bilgilerle yerel kılavuzlar oluşturması çok önemlidir (26). Ayrıca hastalarda bulunan risk faktörlerinin değerlendirilmesiyle birlikte antibiyotik tedavisinin kişiselleştirilmesi de zorunludur.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Sifri CD, Madoff LC. Infections of the liver and biliary system (liver abscess, cholangitis, cholecystitis). *In*: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.*8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 960-8.e3.
2. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 30(5): 793-805. [CrossRef]
3. Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Bacteribilia and cholangitis after percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci.*1999; 44(3): 542-6. [CrossRef]
4. Schneider J, De Waha P, Hapfelmeier A, *et al.* Risk factors for increased antimicrobial resistance: a retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(2): 519-25. [CrossRef]
5. Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology.* 1991; 101(5): 1374-81. [CrossRef]
6. Chang WT, Lee KT, Wang SR, *et al.* Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience. *Kaohsiung J Med Sci.* 2002; 18(5): 221-8.
7. Gomi H, Takada T, Hwang TL, *et al.* Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24(6): 310-8. [CrossRef]
8. Englesbe MJ, Dawes LG. Resistant pathogens in biliary obstruction: importance of cultures to guide antibiotic therapy. *HPB (Oxford).* 2005; 7(2): 144-8. [CrossRef]
9. Kwon JS, Han J, Kim TW, *et al.* Changes in causative pathogens of acute cholangitis and their animicrobial susceptibility over a period of 6 years. *Korean J Gastroenterol.* 2014; 63(5): 299-307. [CrossRef]
10. Reuken PA, Torres D, Baier M, *et al.* Risk factors for multi-drug resistant pathogens and failure of empiric first-line therapy in acute cholangitis. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169900. [CrossRef]
11. Balow A, Hausler WSJR, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HS, eds. *Manual of Clinical Microbiology.* 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991: 37-68.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test.* 7th ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A7. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
13. Goossens H; MYSTIC Study Group (Europe). MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001; 41(4): 183-9. [CrossRef]
14. Pfaller MA, Jones RN; MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial susceptibility of inducible AmpC β-lactamase producing Enterobacteriaceae from the meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) programme, Europe 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 19(5): 383-8. [CrossRef]
15. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(5): 1128-33. [CrossRef]
16. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3): 268-81. [CrossRef]
17. Muller EL, Pitt HA, Thompson JE Jr, Doty JE, Mann LL, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet.* 1987; 165(4): 285-92.
18. Lewis RT, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W, Wiegand FM. Biliary bacteria, antibiotic use, and wound infection in surgery of the gallbladder and common bile duct. *Arch Surg.* 1987; 122(1): 44-7. [CrossRef]
19. Kaya M, Beştaş R, Bacalan F, Bacaksız F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastoenterol.* 2012; 18(27): 3585-9. [CrossRef]
20. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, *et al.* Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (2): 133-64. [CrossRef]

21. Rupp C, Bode K, Weiss KH, Rudolph G, *et al*. Microbiological assessment of bile and corresponding antibiotic treatment: a strobe-compliant observational study of 1401 endoscopic retrograde cholangiographies. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(10): e2390. **[CrossRef]**
22. Ergönül Ö, Aydin M, Azap A, *et al*. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect*. 2016; 94(4): 381-5. **[CrossRef]**
23. Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant Gram negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(10):949-62. **[CrossRef]**
24. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang CI. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(3):473-83. **[CrossRef]**
25. Namias N, Demoya M, Sleeman D, *et al*. Risk of postoperative infection in patients with bactibilia undergoing surgery for obstructive jaundice. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005; 6(3):323-8 **[CrossRef]**
26. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, *et al*. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25(1): 3-16. **[CrossRef]**